

İmtihan Stresine Kortizol, Prolaktin ve Tiroid Hormonları Cevabının Cinsiyetle İlişkisi

Ali Saffit GÖNÜL, Mustafa REYHANCAN, Seher SOFUOĞLU, Ahmet TUTUŞ,
M. Fatih KAARARSLAN

ÖZET

İnsanın strese karşı oluşturduğu cevaplardan en önemlisi salgılanan hormonların değişimidir. Bu cevap paternleri ayrıntıları ile incelenmiş ise de cinsiyet farkının psikolojik strese olan cevabı ne kadar etkilediği tam olarak anlaşılamamıştır. Biz burada 27'si kadın ile 20 erkek tıp öğrencisinin imtihan stresine karşı geliştirdikleri cevap paternlerini inceledik. Erkeklerde bazal kortizol, TT3, TSH seviyeleri stres periyodunda stres öncesine göre belirgin derecede yükselmiş iken kadınlarda ise sadece bu değerlerden TSH yükselmişti. Kadınlarda anksiyete seviyesindeki değişiklik daha belirgin gibi görülmekte ise de erkeklerde hormonal değişkenlik daha fazla gibi görünmektedir.

Anahtar kelimeler: Stres, tiroid, kortizol, prolaktin

Düşünen Adam; 1997, 10 (4): 4-8

SUMMARY

Changes in hormonal secretions are the human beings most important response to stress. Although these changes had been investigated in detail, the effect of sex difference on the hormonal response to psychological stress is not well understood. In this study we investigate the response of 27 women and 20 men to examination stress. While basal cortisol, TT3 and TSH levels were found higher in the stress period than in the period before stress in man; only TSH level were higher in women. Although the change in anxiety levels in women seems higher, hormonal difference in men are greater.

Key words: Stress, thyroid, cortisol, prolactin

GİRİŞ

İnsanların strese olan cevabının, adrenokortikal aktivasyon ile birlikte prolaktin (PRL), büyüme hormonu (BH) ve tiroid hormonlarının salınmalarındaki artışı kapsadığı bilinmektedir.

Stresin tabiatı (emosyonel-fizik), şiddeti ve süresi (akut-kronik) gibi değişkenlerin hormonal cevap paternini etkileyebileceği ileri sürülmektedir (6,14,15,22).

Tıp personeli (doktorlar ve yöneticiler) arasında yapılmış olan bir stres araştırmasında yüksek seviyede stres beklenenin üzerinde bulunmuş, genel popülasyonda % 26.8 olan yüksek stres skorlarının araştırılan popülasyonda % 50 olduğu gözlenmiştir (2).

Yine 1. ve 2. yıl tıp öğrencilerinde anksiyete düzeyleri yüksek bulunmuş, fakat iki cins arasında fark tesbit edilmemiştir (20).

Bu bilgilere dayanarak biz, tıp öğrencilerinde imtihan öncesi anksiyetenin stres hormonlarının plazma seviyelerinde yükselmelere neden olabileceğini ve stres hormonlarına ait cevap paterninin cinsiyetten etkilenebileceği hipotezini test etme amacı ile bu çalışmayı gerçekleştirdik.

GEREÇ ve YÖNTEM

Şahıslar ve prosedür

Çalışmaya hepsi gönüllü olan fiziki ve mental bakımından sağlıklı, alkol ve madde kullanımı olmayan 27 kadın (ort. yaş 21.96 ± 1.4) ile 20 erkek (ort. yaş 23.62 ± 1.23) olmak üzere toplam 47 dönem-V tıp öğrencisi dahil edildi. Bunlar çalışmaya katılmadan evvel kıdemli asistan tarafından yarı yapılandırılmış psikiyatrik görüşme tekniği ile değerlendirildiler. Şahıslardan 4 haftalık psikiyatri stajının 2. haftasında (stres öncesi), bütün gece açlıktan sonra sabah saat 8'de hormon değerlerinin tayini için venöz kan örnekleri alındı ve hemen sonra uzman klinik psikolog tarafından CAS (Clinical Anxiety Scale) uygulanarak anksiyete semptomlarının şiddeti değerlendirildi (19). Bu prosedür stajın sonunda yapılan imtihan gününd (stres periyodu) sabah saat 8'de tekrarlandı. Kan örnekleri çalışılncaya kadar -20°C 'de muhafaza edildi.

Hormon tayinleri

Plazma total T3 (TT3), total T4 (TT4), serbest T3 (sT3), serbest T4 (sT4), tiroid stimüle edici hormon (TSH), prolaktin ve kortizol seviyeleri standart RIA tekniği ve ticari kitler ölçüldü. Ölçüm için katsayı değerleri; TT3: % 3.7, TT4: % 3.2, sT3: % 4.09, sT4: % 3.8, TSH: % 3.1, prolaktin: % 4.8 ve kortizol: % 7.0. Ölçüm arası katsayısı değerleri; TT3: % 4.9, TT4: % 3.7, sT3: % 6.4, sT4: % 6.2, TSH: % 4.0, prolaktin: % 8.2 ve kortizol: % 7.9.

En düşük sensitivite limiti; TT3: 0.15 mmol/L, TT4: 4 nmol/L, sT3: 0.05 pmol/L, sT4: 0.6 pmol/L, TSH: 0.03 $\mu\text{IU/ml}$, kortizol: 0.15 $\mu\text{g/dl}$. Normal değerler; TT3: 86-187 ng/dl, TT4: 4.5-12.5 $\mu\text{g/dl}$, sT3: 1.4-4 pg/ml, sT4: 0.8-2.0 ng/dl, TSH: 0.4-4.5 uIU/ml, kortizol: 5-25 $\mu\text{g/dl}$, prolaktin: 1.75-16.5 ng/ml (erkek) ve 2-23.5 g/ml (kadın).

İstatistiki değerlendirme

Klinik ve biyokimyasal parametreler bakımından gruplar arasındaki farklar cinsiyet dikkate alınarak eşleştirilmiş ve eşleştirilmemiş Student t testi, klinik ve biyokimyasal parametreler arasındaki korelasyonlar basit korelasyon-regresyon analizi ile araştırıldı.

BULGULAR

Gruplara ait klinik ve hormonal verilerin karşılaştırmaları Tablo 1'de gösterilmektedir.

CAS skorları

Stres periyodundaki CAS skorları stres öncesi skorlara nazaran kadınlarda önemli şekilde yüksekti ($p < 0.05$). Ancak erkeklerde anksiyete skorları yükselmesine rağmen istatistiki açıdan önemli değildi. Yine kadınlarda stres öncesi CAS skorları ile hem sT4 seviyeleri ($r=0.64$ $t=3.38$ $p < 0.01$) hem de prolaktin seviyeleri ($r=0.63$ $t=2.46$ $p < 0.05$) arasında pozitif bir korelasyon mevcuttu.

Bazal kortizol

Stres periyodundaki bazal kortizol değerleri stres öncesi değerlere nazaran erkeklerde önemli şekilde yüksek iken kadınlarda bu fark izlenmiyordu.

TT3

Stres öncesi TT3 değerleri erkeklerde kadınlardakine nazaran önemli şekilde yüksekti ($p < 0.05$). Stres periyodunda da bu fark erkekler lehine korunmuştu ($p < 0.05$).

sT4

Stres öncesi sT4 değerleri erkeklerde kadınlardakine nazaran önemli şekilde yüksekti ($p < 0.05$). Ancak stres periyodunda bu farkın korunmadığı izlendi.

TSH

Stres öncesi TSH değerleri kadınlarda erkeklerdekine nazaran önemli şekilde yüksekti ($p < 0.05$). Stres periyodundaki TSH değerleri ise

Tablo 1. Gruplara ait klinik özelliklerin ve hormon değerlerinin karşılaştırılması

PARAMETRELER		GRUPLAR					
		Kadın (n=27)		Erkek (n=20)		Toplam (n=57)	
		Ort.	SD	Ort.	SD	Ort.	SD
Yaş		21.96	21.96	23.62	1.23	22.8	1.28
CAS skoru	SÖ	1.33 ^a	1.33 ^a	2.38	1.96	1.78 ^a	1.72
	SP	4.86 ^a	4.86 ^a	4.1	7.05	4.48 ^a	2.76
Bazal kortizol	SÖ	21.24	21.24	21.1 ^a	7.05	21.25	4.92
	SP	23.12	23.12	25.73 ^a	4.8	24.38	6.02
Prolaktin	SÖ	13.8	13.8	13.61	9.2	13.62	8.12
	SP	20.3	20.3	13.2	9.2	18.11	12.29
TT3	SÖ	119.80 ^b	119.80 ^b	137.4 ^b	16.5	128.95 ^a	22.88
	SP	126.4 ^b	126.4 ^b	147.7 ^b	20.5	137.05 ^a	24.18
TT4	SÖ	8.5	8.5	8.6	0.6	8.6	1.55
	SP	8.4	8.4	8.2	1.4	8.3	1.78
sT3	SÖ	3.0	3.0	3.45	0.43	3.2	0.5
	SP	2.8	2.8	3.21	0.51	3.08	0.71
sT4	SÖ	1.17 ^b	1.17 ^b	1.31 ^b	0.11	1.23	0.16
	SP	1.23	1.23	1.23	0.12	1.23	0.18
TSH	SÖ	1.49 ^{ab}	1.49 ^{ab}	0.98 ^{ab}	0.34	1.25 ^a	0.52
	SP	1.79 ^{ab}	1.79 ^{ab}	1.38 ^a	0.54	1.64 ^{ab}	0.6

SÖ: stres öncesi, SP: stres periyodu, a: stres periyodundaki ve öncesindeki değerler aynı grup içinde önemli şekilde farklı ($p < 0.05$), b: stres periyodundaki ve öncesindeki değerler kadın ve erkek gruplarında önemli şekilde farklı ($p < 0.05$).

hem kadın hem erkek grubunda stres öncesi değerlere nazaran önemli şekilde yüksek bulundu ($p < 0.05$).

TT4, sT3, PRL

Bu hormonların hem stres öncesi hem de stres periyodundaki değerleri gruplar arasında istatistiki bakımdan önemli bir fark oluşturmuyordu.

TARTIŞMA

Akut psikolojik stresin hipotalamopitüiteradrenal (HPA) eksen için genellikle hafif bir stimulus teşkil ettiği ileri sürülmektedir (22). Halbuki fiziki stresde HPA eksen şiddetle aktive olur ve plazma kortizol seviyeleri derhal yükselir (9). Ayrıca yaşanan stres tecrübesinin subjektif etkisi de kortizol cevabında rol oynar (21). Adrenokortikal cevabı belirleyen en önemli değişkenin şahsın "tehdit edici" stimulusu uyma yeteneği olduğu kabul edilmektedir. Savaş esnasında sivillerdeki stresin hormonal sonuçlarının incelendiği bir çalışmada, HPA eksenin aşırı şekilde aktive olmadığı tespit edilmiştir (22).

Yine savaş şartlarında gelişen posttravmatik stres bozukluğu vakalarında yapılmış olan bir başka çalışmada da idrarda serbest kortizol seviyelerinin yükselmediği görülmüştür (12). Kronik savaş stresi nöroendokrin sistemin, özellikle HPA eksenin adaptasyonuna ve kortizol seviyelerinin normalize olmasına yol açmaktadır. Aksi takdirde hiperkortizolizmin sebep olduğu bilinen steroid diabet, miyopati, hipertansiyon, immünsupresyon gibi durumlar ortaya çıkacaktır (22). Bunun yanında stresin şiddetinin gittikçe artmasının kortizol seviyesinde yükselmeye yol açacağı da bildirilmiştir (13). Rat çalışmaları da kronik stresin, beyindeki glukokortikoid reseptörlerinde azalmaya (down-regulation) sebep olduğunu göstermiştir (25).

Emosyonel stres olmaksızın akut soğukun stres faktörü olarak kabul edildiği bir çalışmada, 30 dk süre ile 4° C soğuğa maruz kalmanın HPA eksenini aktive etmediği ancak prolaktin salınımında inhibisyona yol açtığı gösterilmiştir (23). Bu sıcaklığın "zayıf stimulus" etkisi oluşturduğu, daha düşük sıcaklıkların veya daha uzun sürenin hormonal stimülasyona yol açabileceği de bildirilmiştir (7). Strese prolaktin ce-

vabında dopamin, serotonin, norepinefrin ve beta-endorfinin rol oynadığı, histaminin de serotonerjik sistem aracılığı ile prolaktini stimüle edebileceği ileri sürülmektedir ⁽¹⁰⁾. İlk paraşüt atlayışında mental olayla ilişkili olarak PRL değişikliğinin gözlenmediği ⁽¹⁾, akut cerrahi stres esnasında ise PRL seviyelerinin arttığı bulunmuştur ⁽⁴⁾. Schedlowski ve ark. bir çalışmada paraşütçülerde atlayış stresi esnasında kortizol, PRL, TSH yükselmeleri bildirilmiştir ⁽¹⁸⁾.

Biz imtihan stresi esnasındaki kortizol değerlerinin stres öncesine göre yükselmiş olduğunu hem kadın hem de erkek şahıslarda tesbit ettik, fakat bu artış sadece erkeklerde istatistiki bakımdan önemli idi. White ve ark. östrojenlere bağımlı olarak gelişen HPA eksen cevaplılığının azalması şeklindeki bulgusu bu sonucu açıklayabilir ⁽²⁴⁾. Yine bu sonuç 19-24 yaş arasındaki sağlıklı kadın ve erkeklerin soğuk stresine maruz bırakıldığı bir çalışmada, erkeklerde ACTH ve PRL yükselmesi gözlenirken kadınlarda tersine düşüş görülmesi şeklindeki bulgu ile uyumludur ⁽⁵⁾.

Bulgumuz, Iny ve ark. 20-25 yaş arasındaki dönem I tıp öğrencilerinde yaptığı, bizimkine benzer bir çalışmada final imtihanı esnasında (stres durumu) ve 3 haftalık tatil dönüşünde plazma kortizol seviyelerinin imtihan döneminde tatil sonrasındakine nazaran önemli şekilde yükseldiğinin bildirildiği çalışmanın bulguları ile uyum göstermektedir ⁽⁸⁾.

Iny'nin çalışmasında imtihan periyodunda plazma kortizol seviyeleri ile Hamilton anksiyete skorları arasında önemli bir korelasyon bulunmuş, ayrıca tatil dönüşünde "stresi algılama" skorlarının önemli bir şekilde düşmüş olduğu da tesbit edilmiştir ⁽⁸⁾. Mason ve ark. posttravmatik stres bozukluğu çalışmasında ise aşırı uyanıklılık durumu ile TT3 seviyeleri arasında bir ilişki bulunmuştur ⁽¹¹⁾.

Biz çalışmamızda anksiyete skorları ile stres hormonlarından ST4 ve PRL arasındaki ilişkiyi sadece kadınlarda tesbit ettik. Erkeklerde böyle bir korelasyonun gösterilememiş olması, cinsiyetle aktivitesi büyük fark göseren bir hormon olan prolaktinin sekresyonunun erkeklerde kadınlardaki kadar hassas olmaması sebebiyle anksiyeteye cevaplılığının düşük düzeyde kalmasına da bağlı olabilir.

Travmatik stres ile tiroid fonksiyonları arasındaki ilişki uzun zamandır ?????? Birçok prelinik insan ve hayvan çalışması stresli durumlarda tiroid hormon sekresyonunun değiştiğini göstermiştir ⁽¹¹⁾. Kortizol ve katekolaminler kadar dikkat çekmemiş ise de psikoendokrinoloji ile ilgili çalışmalar tiroid hormonlarının "stres hormonları" olduğunu teyid etmiştir ve sT4, TT4 seviyeleri strese duyarlı hormonal ölçüm profilinin bir parçası olarak kabul edilmektedir ⁽¹¹⁾. Psikoendokrin çalışmalar ile de psikiyatrik hastalıklarda HPT eksenin rolü oldukça iyi bir şekilde ortaya konmuştur.

Psikopatolojik durumlarda gözlenen tiroid hormon değişiklikleri klasik hipertiroidi, TT3 tirotoksikozis, kronik TT4 bağlayan globulin yükselmesi gibi bilinen durumların dışında tiroid hormonlarının alışılmamış patternleri olarak görülmektedir ⁽¹¹⁾. Hormonal değerler normal sınırlar içinde kalsalar bile, tiroid hormon seviyelerinde görülen orta derecedeki değişiklikler psikiyatrik bozukluklar açısından önemli klinik manalar taşırlar. Ayrıca hipertiroidinin anksiyete, iritabilite, öfke patlamaları, ürkme cevapları, konsantrasyon zorluğu, uykusuzluk gibi mental semptomlarla birlikte olması tiroid anksiyete ilişkisine dikkati çeken bir husustur.

Bizim tesbit ettiğimiz imtihan stresi TT3 yükselmesi Mason'ın savaş ile ilişkili posttravmatik stres bozukluğunda TT3 yükselmesi bulgusunu teyid etmekte, fakat emosyonel stres olmaksızın ağır fiziki stres veya cerrahi stres ile birlikte TT3 düşüklüğü bildiren çalışmaların bulguları ile çelişmektedir ^(6, 17). Burada stresin tabiatının farklı oluşunun sonuçları arasındaki farkı açıklayabileceği düşüncesindeyiz.

Biz çalışmamızda TSH değerlerinin stres periyodunda hem kadın hem erkeklerde stres öncesi değerlere nazaran önemli şekilde yükselmiş olduğunu tespit ettik. Erkeklerde TT3 hem stres öncesi hem de stres periyodunda, sT4 ise sadece stres öncesinde kadınlardakine nazaran daha yüksek seviyelerde idi. Tiroid bağlayan globulinin (TBG) östrojen seviyelerindeki yükselmeye paralel artış göstermesi stres öncesi sT4 seviyelerinin kadınlarda erkeklerdekine nazaran düşük olmasının sebebini açıklayabilir ⁽¹¹⁾. Çünkü kadınlarda daha yüksek TBG serbest hormon miktarının daha düşük kalmasına

sebepler olabilir. TSH'nin imtihan stresi esnasındaki aktivasyonunun cinsiyet farkından etkilenmemesi, fakat TT3'ün erkeklerde stresle daha fazla stimüle edilebilmesi ilginç bir bulgu olarak karşımıza çıkmaktadır.

Kadınlarda strese, erkeklerdekine nazaran TT3 cevabı azlığı, tiroid hormonları ile östrojenin aynı reseptörlere bağlandığı ve birbirleriyle yarıştıkları için çevresel stimüluslara nöroendokrin cevapların oluşmasını etkileyeceklerine dair in-vivo çalışmaların sonuçlarına dayanarak izah edilebilir (3). Çünkü kadınlarda aktivitesi erkekler nazaran daha yüksek olan östrojenler, tiroid hormonlarının reseptörlere bağlanmalarını engelleyerek onların çevresel stimüluslara karşı oluşturacakları cevabı bu yolla küçültümler.

Bu çalışmanın evvelce yapılmış çalışmalarındakileri teyid eden bazı bulguları strese maruz kalan sağlıklı şahıslarda, HPA ve HPT eksenlerde bazı psikopatolojik durumlardakine benzer nörokimyasal değişikliklerin meydana geldiğini, ancak imtihan stresine hormonal cevap profilinin cinsiyetle ilişkili olabileceğini göstermektedir. Bu eksenlerin imtihan stresine cevaplılığı erkeklerde daha fazla gibi görünmektedir. Stres esnasındaki nörokimyasal değişikliklerin mekanizmasının anlaşılması ile bazı psikiyatrik hastalıkları geliştirme riskinin ortaya konulmasının mümkün olabileceği hipotezi de bir bakıma bu bulgularla desteklenmektedir. Fakat böyle işaretleyiciler sonradan normalize oldukları için "trait marker" değil "state marker" gibi değerlendirilmelidirler.

KAYNAKLAR

1. Brooks JE, Herbert M, Walder CP, et al: Prolactin and stress: some endocrine correlates of preoperative anxiety. Clin Endocrinol 24:653-56, 1986.
2. Caplan RP: Stress, anxiety, and depression in hospital consultants, general practitioners and senior health managers. BMJ 309:1261-63, 1994.
3. Dellovade TL, Zhu YS, Pfaff DW: Potential interaction between estrogen receptor and thyroid receptors relevant for neuroendocrine systems. J Steroid Biochem Mol Biol 53:27-31, 1995.
4. Delitala G, Tomasi P, Virdis R: Prolactin, growth hormone and thyrotrophin-thyroid hormone secretion during stress in man, in Bailleres Clinical Endocrinol Metab. Grossman A (ed). Vol1, No.2 Neuroendocrinology of stress. London, Baillere Tindall p.392-414, 1987.
5. Gerra G, Volpi R, Delsignore R, et al: Sex-related response of beta-endorphin, ACTH, GH and PRL to cold exposure in humans. Acta Endocrinologica 126:24-8, 1992.

6. Hintze G, Braverman LE, Ingbar SH: The effect of surgical stress on the in vitro metabolism of thyroxine by rat liver, kidney and brain. Endocrinology 128:146-52, 1991.
7. Hiramatsu K, Yamata T, Katakura M: Acute effects of cold on blood pressure, renin-angiotensin-aldosterone system, catecholamine and adrenal steroids in man. Clin Exp Pharmacol Physiol 11:171-79, 1984.
8. Iny LJ, Pecknol J, Suranyi-Cadotte BE, et al: Studies of a neurochemical link between depression, anxiety and stress from (H3) imipramine and (H3) Paroxetine binding on human platelets. Biol Psychiatry 36:281-91, 1994.
9. Kathol RG, Noyes R, Lopez A: Similarities in hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity between patients with panic disorder and those experiencing external stress. Psychiatr Clin North Am 11:335-48, 1988.
10. Kjaer A, Ulrich K, Olsen L, et al: Mediation of the stress-induced prolactin release by hypothalamic histaminergic neurons and the possible involvement of vasopressin in this response. Endocrinology 128:103-10, 1991.
11. Mason J, Southwick S, Yehuda R, et al: Elevation of serum free triiodothyronine, total triiodothyronine, thyroxine-binding globulin and total thyroxine levels in combat related post-traumatic stress disorder. Arch Gen Psychiatry 51:629-41, 1994.
12. Mason JW, Giller EL Jr, Kosten TR, et al: Urinary free-cortisol levels in posttraumatic stress disorder patients. J Nerv Ment Dis 174:145-49, 1986.
13. Mason JW, Brady JV, Tolliver GA: Plasma and urinary 17-hydroxycorticosteroid responses to 72-hr avoidance sessions in the monkey. Psychosom Med 30:606-30, 1968.
14. Matthews SG, Parrott RF: Centrally administered vasopressin modifies stress hormone (cortisol, prolactin) secretion in sheep under basal conditions, during restraint and following intravenous corticotropin-releasing hormone. Eur J Endocrinol 130:297-301, 1994.
15. Opstad KP: Circadian rhythm of hormones is extinguished during prolonged physical stress, sleep and energy deficiency in young men. Eur J Endocrinol 131:56-66, 1994.
16. Opstad KP: Alteration in the morning plasma levels of hormones and the endocrine responses to bicycle exercise during prolonged strain. The significance of energy and sleep deprivation. Acta Endocrinologica 125:14-22, 1991.
17. Pakarinen A, Hakkinen K, Alen M: Serum thyroid hormones, thyrotropin and thyroxine binding globulin in elite athletes during very intense strength training of one week. J Sports Med Phys Fitness 31:142-46, 1991.
18. Schedlowski M, Wiechert D, Wagner TOF, et al: Acute psychological stress increases plasma levels of cortisol, prolactin and TSH. Life Science 50:1201-5, 1992.
19. Snaith RP, Baugy SJ, Clayden AD, et al: The clinical anxiety scale: derived from the Hamilton anxiety scale. Br J Psychiatry 141:418-23, 1982.
20. Stewart SM, Betson C, Marshall I, et al: Stress and vulnerability in medical students. Medical Education 29:119-27, 1995.
21. Weiner H: The psychobiology of anxiety and fear, in diagnosis and treatment of anxiety disorders. Pasnau RO (ed). Washington DC, American Psychiatric Press, 1984.
22. Weizman R, Nathaniel L, Yerachmiel B, et al: Impact of the gulf war on the anxiety, cortisol and growth hormone levels of Israeli civilians. Am J Psychiatry 151:71-75, 1994.
23. Witter GA, Or HK, Livesey JH, et al: Vasopressin, corticotrophin-releasing factor, and pituitary adrenal responses to acute cold stress in normal humans. J Clin Endocrinol Metab 75:750-55, 1992.
24. White-Welky JE, Bunnell BN, Mougey EH, et al: Treatment exercise training and estradiol differentially modulate hypothalamic-pituitary-adrenal cortical responses to acute running and immobilization. Physiol Behav 57:533-40, 1995.
25. Yehuda R, Southwick SM, Perry BD, et al: Interaction of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and the catecholaminergic system in posttraumatic stress disorder, in biological assessment and treatment of posttraumatic stress disorder. Giller EL Jr (ed). Washington DC, American Psychiatric Press, 1990.